

学位授与番号	医博甲第1090号
学位授与年月日	平成5年3月31日
氏名	林 茂
学位論文題目	ア rilニトリルにより誘発された不随意運動モデル動物における黒質線条体ドーパミンニューロンの電気活動
論文審査委員	主査 教授 高 守 正 治 副査 教授 山 本 長三郎 教授 橋 本 和 夫

内容の要旨および審査の結果の要旨

ア rilニトリル経口投与ラットでは旋回運動、頭部後屈運動、後ずさり運動などの異常運動が観察される。これらの異常運動はドーパミン作動阻害薬などにより抑制され、錐体外路系疾患に見られる不随意運動であるジスキネジアや舞踏病様運動のモデルと考えられる。本研究では、この薬理学的動物モデルの黒質線条体ドーパミンニューロンに注目し、このニューロンの電気生理学的性質などについて検討を行った。

雄 Sprague-Dawley ラットにア rilニトリル100mg/kgを経口投与し、2-3日後、異常運動の観察されたものを定位脳固定装置に固定し、黒質における自発放電頻度、痛覚刺激による自発放電頻度の抑制、スパイク放電間隔、スパイク幅、尾状核刺激による逆行性電位出現の潜時、逆行性スパイク電位の形態（軸索丘由来のAスパイク、細胞体由来のBスパイク）、逆行性電位誘発後の抑制時間をそれぞれ定量分析した。

- (1) 黒質における自発放電頻度、痛覚刺激による自発放電頻度の抑制、スパイク放電間隔、スパイク幅、尾状核刺激による逆行性電位出現の潜時、逆行性スパイク電位の形態は、対照群（ニューロン数20）、ア rilニトリル投与群（ニューロン数18）間で差は認められなかった。すなわち、黒質線条体ドーパミンニューロンの基本的な電気生理学的性質がア rilニトリルによって修飾を受けていないことを意味している。
- (2) 一方、黒質線条体ドーパミンニューロンにおいて、尾状核刺激による逆行性電位出現後の自発放電抑制は対照群（ニューロン数21）及び、ア rilニトリル投与群（ニューロン数21）両群で認められたものの、ア rilニトリル投与群では、有意な抑制時間の短縮が認められた（ $p < 0.05$ ）。このことは、線条体黒質ガンマアミノ酪酸ニューロンによる抑制、ドーパミンニューロン自体の自己抑制、その一方ないし両者の抑制機能が低下しているためと考えられ、その結果、脱抑制による黒質線条体ドーパミンニューロンの機能亢進状態が生じたと推定された。

本研究における異常運動発現の機序は、ハンチントン舞踏病、遅発性ジスキネジアの病態と類似しており、ア rilニトリル経口投与ラットは、これらの有力なモデル運動であると考えられ、その分析結果は錐体外路性神経疾患の病態生理の解明に貢献する労作と評価された。